

SESJA V PIĄTEK 21.10, 16.30–17.30 PŁYTKI

23

Wpływ średniej objętości płytki (MPV) na biochemiczną oporność na klopidogrel

Mateusz Śpiewak, Renata Głównyńska, Łukasz A. Małek, Krzysztof J. Filipiak, Maria Zawadzka-Byśko, Marcin Grabowski, Monika Szpotańska, Marek Rosiak, Grzegorz Opolski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna, Warszawa

Wstęp: Wartość MPV (*mean platelet volume*) może mieć wpływ na rokowanie pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym (OZW) i skuteczność leków przeciwplatekcyjnych z grupy antagonistów receptora GP IIb/IIIa. Nieznany jest wpływ MPV na leczenie klopidogrelem.

Cel: Określenie wpływu MPV na odpowiedź na leczenie klopidogrelem.

Metody: Badaniem objęto grupę 51 pacjentów z OZW leczonych klopidogrelem w dawce inicjującej 300 mg lub 600 mg oraz dawką podtrzymującą wynoszącą 75 mg/d. U każdego pacjenta między 5. a 9. dobą leczenia oceniano funkcję płytek po stymulacji ADP za pomocą aparatu PFA-100. MPV mierzono przy przyjęciu. Pacjentów otrzymujących antagonistów receptora GP IIb/IIIa wyłączono z badania.

Wyniki: Badana grupa liczyła 32 mężczyzn i 19 kobiet w wieku 35–85 lat. U 10 (19,6%) pacjentów zaobserwowano biochemiczną oporność na lek mierzoną czasem do powstania czopu pierwotnego (*closure time*, CT) – CADP-CT < 133 s. Nie zaobserwowano różnic demograficznych pomiędzy pacjentami z klopidogreloopornością i bez. Średnie wartości MPV były podobne w obu badanych grupach. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy wynikami w podgrupach dzielonych według średniej, mediany, tercylu i kwartyli wartości MPV. MPV nie korelowało z CADP-CT.

Wnioski: MPV przy przyjęciu nie wpływa na odpowiedź biochemiczną na klopidogrel ocenianą przy użyciu aparatu PFA-100. Konieczne są większe badania, aby potwierdzić otrzymane rezultaty.

24

Dawka inicjująca klopidogrelu a oporność biochemiczna na lek

Łukasz A. Małek, Renata Głównyńska, Mateusz Śpiewak, Krzysztof J. Filipiak, Maria Zawadzka-Byśko, Marcin Grabowski, Monika Szpotańska, Marek Rosiak, Grzegorz Opolski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna, Warszawa

Wstęp: Odpowiedź biochemiczna i kliniczna na klopidogrel może być osłabiona ze względu na występowanie oporności na lek dotyczącej nawet 25% populacji. Jednocześnie w świetle najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dawka nasycająca 600 mg klopidogrelu ma przewagę nad dotychczas stosowaną, dodatkowo redukując częstość negatywnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Cel: Badanie jest próbą określenia, czy zastosowanie wysokiej dawki inicjującej terapię klopidogrelem jest związane z bardziej efektywną blokadą aktywności płytek po osiągnięciu przez lek stanu stacjonarnego.

Materiał i metody: Badaniem objęto 51 pacjentów hospitalizowanych z powodu ostrego zespołu wieńcowego, leczonych klopidogrelem. 22 pacjentów otrzymało 300 mg leku jako dawkę inicjującą, a 29 pacjentów dawkę 600 mg. U wszystkich chorych kontynuowano terapię w postaci dawki podtrzymującej wynoszącej 75 mg. Funkcję płytek oceniano między 5. a 9. dobą terapii po osiągnięciu przez lek stanu stacjonarnego w surowicy krwi. Do tego celu zastosowano urządzenie PFA-100 imitujące w warunkach *in vitro* czas krwawienia po stymulacji ADP.

Wyniki: Obie badane grupy nie różniły się pod kątem podstawowych parametrów demograficznych i klinicznych. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między częstością występowania zmniejszonej odpowiedzi na lek a dawką inicjującą klopidogrelu (18,2% przy dawce 300 mg i 20,7% dla dawki 600 mg).

Wnioski: Ogólna częstość występowania oporności na klopidogrel w badanej populacji nie odbiega od wyników uzyskanych w innych badaniach. Dawka inicjująca 600 mg klopidogrelu nie wpływa na przełamanie oporności biochemicznej na lek po osiągnięciu przez niego stanu stacjonarnego. Kolejne badania powinny wskazać inne sposoby redukcji problemu klopidogrelooporności przez np. zróżnicowanie dawek podtrzymujących terapię.

25

Oporność na kłopidogrel i/lub kwas acetylosalicylowy u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym

Mateusz Śpiewak, Łukasz A. Małek, Renata Głównyńska, Krzysztof J. Filipiak, Maria Zawadzka-Byśko, Marcin Grabowski, Monika Szpotańska, Marek Rosiak, Grzegorz Opolski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Akademia Medyczna, Warszawa

Wstęp: Problem oporności na leczenie przeciwplatekowe może obniżać korzystne efekty wynikające z takiego postępowania. Standardowo używanymi lekami w OZW posiadającymi udowodnioną skuteczność są kwas acetylosalicylowy (ASA) i kłopidogrel.

Cel: Określenie częstości występowania zjawiska biochemicznej oporności na kłopidogrel (CR) i/lub ASA (AR) u osób z OZW.

Metody: Badaniem objęto grupę 51 osób z OZW (32 mężczyzn i 19 kobiet w wieku 35–85 lat). Pacjenci leczeni antagonistami receptora GP IIb/IIIa zostali wykluczeni z badania. Oporność definiowano jako czas do powstania czopu pierwotnego (ang. *closure time*, CT) – CADP-CT < 133 s w przypadku CR oraz CEPI-CT < 193 s dla ASA.

Wyniki: Zidentyfikowano 15 osób (29,4%) opornych, w tym 10 CR i 5 AR. Grupa z biochemiczną opornością CR i/lub AR miała istotnie wyższe stężenia cholesterolu HDL (52,8 mg% vs 40,9 mg%; $p=0,0316$). W analizie jednoczynnikowej zaobserwowano trend w kierunku statystycznie częstszego występowania w wywiadzie PTCA ($p=0,054$) oraz udaru mózgu ($p=0,08$), a także związku wyższych stężeń mocznika z opornością ($p=0,0501$). W analizie wieloczynnikowej jedynym istotnym czynnikiem było stężenie HDL (*odds ratio* [OR] 1,058; 95% *confidence interval* [95%CI] 1,01–1,109; $p=0,0180$). Nie zaobserwowano innych istotnych statystycznie różnic między parametrami biochemicznymi i klinicznymi. W grupach z wywiadem PTCA oraz udaru mózgu zaobserwowano trend w kierunku wyższych wartości mocznika i HDL.

Wnioski: Oporność biochemiczna na CR i/lub ASA jest istotnym problemem. U osób po przebytych udarach mózgu oraz PTCA zjawisko oporności prawdopodobnie występuje częściej. Wysoki poziom HDL może wynikać z zastosowanego leczenia związanego z bardziej obciążającym wywiadem i tym samym mieć istotny związek z częstszym występowaniem oporności w tej grupie. Konieczne są większe badania w celu oceny wyników.

26

A comparison of different methods of platelet activation assessment in patients with left ventricular dysfunction

M. Marchel, M. Postula, K. J. Filipiak, M. Banas, A. Serafin, E. Trzepla, D. Bobilewicz, B. Tarchalska-Kryńska, G. Opolski

¹Department of Cardiology, Department of Experimental and Clinical Pharmacology, Department of Laboratory Diagnostics, Medical University, Warsaw

Background: Heart failure is a highly prevalent disease, associated with a substantially increased risk of thromboembolic events, not only in severe but even in mild to moderate stages. This can partly be attributed to the state of the platelet hyperreactivity. There is no single simple method of assessing the platelet function. The aim of our study was to compare different methods of platelet activation in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure.

Methods: We compared platelet activation in 44 patients with left ventricular systolic dysfunction (LVSD) and in 47 patients with heart failure (HF). All patients suffered from myocardial infarction and took aspirin and no other antiplatelet drug. The mean age was 67 ± 8.5 and mean BNP level 137 ± 128 ng/ml. The ability of the platelets to adhere and aggregate was monitored with the use of the platelet function analyser (PFA-100); the collagen/epinephrine closure time (CEPI) or collagen/ADP closure time (CADP), mean platelet volume (MPV) and mean platelet component (MPC) on the Advia120 Hematology System.

Results: There were significant differences between the two groups (LVSD and HF) in the dose of aspirin (77.5 ± 7.3 vs 89.7 ± 27.9 ; $p=0.007$), the history of PCI (25% vs 47%; $p<0.02$), uric acid plasma levels (5.7 ± 1.3 vs 6.4 ± 1.7 ; $p<0.05$), fibrinogen (367 ± 77 vs 424 ± 103 ; $p=0.005$), and CRP (2.5 ± 2.8 vs 4.8 ± 2.9). We did not find any significant differences between the platelet activation parameters. CEPI: 212 ± 80 vs 200 ± 88 ; CADP 97 ± 23 vs 95 ± 36 ; MPV 8.6 ± 0.9 vs 8.3 ± 0.9 . The only platelet parameter which was significantly different was MPC (25.1 ± 1.5 vs 27.0 ± 1.2 ; $p<0.01$). The positive correlation ($r=0.39$) between CEPI and CADP in the whole group of 91 patients was the only correlation between the platelet parameters we found.

Conclusions: There is a lack of correlation between different platelet parameters in patients with systolic dysfunction. The only platelet parameter which was significantly different between patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure was the mean platelet component (MPC).

27

1-metylnikotynamid (MNA⁺) hamuje formowanie zakrzepu w tętnicy szyjnej szczura z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym

Andrzej Mogielnicki, Karol Kramkowski, Włodzimierz Buczko

Zakład Farmakodynamiki, Akademia Medyczna, Białystok

Jak wskazuje przykład ASA, leki hamujące tworzenie zakrzepów tętnicznych mogą być potencjalnie skuteczne w profilaktyce oraz leczeniu zawału mięśnia sercowego czy udaru mózgu. Jedną z substancji, która może modyfikować ten proces, jest nikotynamid i jego pochodne. Wskazują na to badania eksperymentalne, w których wykazano, że nikotynamid może blokować ekspresję czynnika tkankowego na monocytach [1], a jego pochodna 1,2-bis (nikotynamido) propan (AVS) hamuje zależną od aktywności płytek zakrzepicę tętniczną u myszy [2]. Potencjalnie aktywnym związkiem wydaje się być metabolit nikotynamidu – MNA⁺, wykazujący działanie przeciwzapalne i cytoprotekcyjne [3]. Biorąc powyższe pod uwagę, celem pracy była ocena wpływu nikotynamidu i jego pochodnej: MNA⁺ na formowanie zakrzepu w doświadczalnym modelu zakrzepicy tętnicznej stymulowanej prądem elektrycznym w tętnicy szyjnej szczura z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym (2K-1C).

Badania przeprowadzono na szczurach z doświadczalnie wywołanym nadciśnieniem tętniczym pochodzenia nerkowego (2K-1C), u których indukowano zakrzepicę tętniczną zgodnie z metodą opisaną przez Schumachera i wsp. (*Thromb Haemost* 1993). MNA⁺ podany w dawce 3, 10 i 30 mg/kg *i. v.* 5 min przed stymulacją zakrzepicy tętnicznej w sposób zależny od dawki zmniejszył masę zakrzepu tętniczego szczura 2K-1C. Efektu przeciwzakrzepowego nie zaobserwowano po podaniu nikotynamidu (30 mg/kg *i. v.*). Również 10-dniowe doustne podanie MNA⁺ (100 mg/kg) w przeciwieństwie do nikotynamidu zahamowało formowanie zakrzepu w tętnicy szyjnej szczura. Wyraźny efekt przeciwzakrzepowy MNA⁺ korelował z zablokowaniem aktywności płytek krwi. Ponadto korzystne działanie MNA⁺ znoszone było częściowo przez L-NAME i całkowicie przez INDO oraz rofekoksyb.

Nasze badania wskazują, że MNA⁺, ale nie nikotynamid, wykazuje przeciwzakrzepowe działanie w zależnym od płytek krwi modelu zakrzepicy tętnicznej stymulowanej prądem w tętnicy szyjnej szczura 2K-1C. Mechanizm działania związany jest z zależnym od PGI₂ zahamowaniem aktywności płytek. Wydaje się, że MNA⁺ może wywierać potencjalne korzystne działanie terapeutyczne w profilaktyce i leczeniu schorzeń układu krążenia, którym towarzyszą zaburzenia zakrzepowo-zatorowe.

Piśmiennictwo

1. Ungerstedt JS, Heimersson K, Soderstrom T, et al. Nicotinamide inhibits endotoxin-induced monocyte tissue factor expression. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2554-60.

2. Mizukami M, Aono J, Sakai K, et al. Experimental myocardial infarction: effects of a lipid peroxide, 13-hydroperoxy linoleic acid on coronary circulation in rats. *Arzneimittelforschung* 1984; 34: 569-71.
3. Gębicki J, Sysa-Jedrzejowska A, Adamus J, et al. 1-Methylnicotinamide: a potent anti-inflammatory agent of vitamin origin. *Pol J Pharmacol* 2003; 55: 109-12.